

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

И.Б. Гринцевич¹, С.Э. Ржеусский²

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ НАТРИЯ АЛЕНДРОНАТА В ТАБЛЕТКАХ

¹УЗ «Национальная антидопинговая лаборатория», Минский р-н, п. Лесной

²Витебский государственный медицинский университет

Разработана и валидирована методика количественного определения натрия алендроната в таблетках «Гамимакс» с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с предколоночной дериватизацией диальдегидом орто-фталевым с детектированием в УФ-области. Линейность отклика детектора доказана в диапазоне применения методики (30 – 70 мг/л); уравнение калибровочной зависимости имеет вид $y = kx + b$ и характеризуется следующими параметрами: $k = 10,25$, $\varepsilon(k) = 4,5\%$, $b = -0,78$, $\varepsilon(b) = 17,9\%$, $r = 0,9875$; предел обнаружения – 2 мг/л (экспериментально подтвержденное значение), 1,7 мг/л (рассчитанное значение); величина смещения результата (B , %) по результатам анализа в разные дни ($n = 10$) – 7,3 % – -8,8 %; внутрилабораторная точность (S_r , %, $n = 10$) – от 4,7 % до 13,8 %; сходимость (S_r , %, $n = 6$) – от 2,3 % до 9,0 %; открываемость (правильность) – 93 % вблизи нижней концентрации диапазона применения методики, 97 % в середине диапазона и 104 % вблизи верхней концентрации диапазона применения методики.

Ключевые слова: натрий алендронат, количественное определение, таблетки, ВЭЖХ с предколоночной дериватизацией.

ВВЕДЕНИЕ

Натрий алендронат – аминокислотное соединение, которое используется для лечения заболеваний костей, включая остеопороз, болезнь Педжета и мета-

статические заболевания [1, 2]. С аналитической точки зрения натрий алендронат представляет собой сложное соединение, поскольку не содержит поглощающих хромофоров. Однако сообщается о некоторых методиках ВЭЖХ для его определения, многие из которых основываются на дериватизации алендроната, используя либо предколоночную [3-6], либо постколоночную методики [7, 8]. Описан ВЭЖХ анализ натрия алендроната с использованием рефрактометрического детектора [9], ионной хроматографии с детектором по проводимости [10] или непосредственно УФ-определение [11]. Методики ионной масс-спектрометрической хроматографии также применяли для исследования натрия алендроната [12]. Натрий алендронат определяли в лекарственных средствах методом ВЭЖХ после дериватизации 9-флуоренилметилхлороформиадом (ФМОК). Избыток реагента экстрагировали хлористым метилом и аликвоту водной порции анализировали методом обратнофазовой ВЭЖХ [3]. Известно о применении индуктивно связанной плазмы и анодной инверсионной вольтамперометрии для анализа натрия алендроната в таблетках [13, 14]. Описан также спектрофотометрический метод для анализа алендроната в таблетках, основанный на образовании комплекса между действующим веществом и железом в хлорной кислоте [14]. Благодаря средней стабильности данного комплекса, для получения надежных количественных данных требуется значительный избыток натрия алендроната.

Методика анализа натрия алендроната в таблетированных лекарственных формах, изложенная в действующих Британской и Европейской фармакопеях, использует анионообменную хроматографию для разделения компонентов и рефрактометрическое детектирование. Согласно действующей Американской фармакопее (фармакопейная статья (ФС) на субстанцию), натрий алендронат анализируют с использованием классической обратнофазной хроматографии в виде производного ФМОК с предварительной стадией уда-

ления избытка реагента с помощью метилхлорида и детектированием при помощи УФ-детектора переменной длины волны при 266 нм. Таким образом, методика количественного определения натрия алендроната, изложенная в Британской и Европейской фармакопеях, невыполнима в наших условиях ввиду отсутствия рефрактометрического детектора. Методика определения Американской фармакопеи требует использования редкой и дорогостоящей хроматографической колонки на основе сополимера стирола и дивинилбензола и при этом достаточно трудоемка.

Целью настоящего исследования были разработка и валидация методики количественного определения натрия алендроната в таблетках «Гамимакс» с возможностью ее дальнейшей автоматиза-

ции для выполнения тестов по разделам ФС «Однородность дозирования», «Количественное определение».

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Анализ выполняли с использованием жидкостного хроматографа «Agilent 1100 Series», оснащенного вакуумным дегазатором G1322A, четырехканальным градиентным насосом G1311A, устройством автоматического ввода проб G1329A ALS, двухсекционным термостатом колонок G1316A, диодно-матричным детектором G1315D фирмы «Agilent Technologies». В работе использовали реактивы согласно табл. 1 и расходные материалы согласно табл. 2.

Таблица 1 – Реактивы, используемые для количественного определения натрия алендроната в таблетках

Наименование реактива, чистота	Производитель	№ по каталогу
Метанол, >99,9%	Promochem	SO-9260-B025
Ацетонитрил, >99,9%	Lab-Scan	C02C11X
Кислота ортофосфорная, 85%	Fluka	79606
Кислота лимонная, безводная, ≥99,5%	Fluka	27487
Натрия гидроксид, ≥98%.	Fluka	71689
Натрия алендронат	USP	1012780
Диальдегид орто-фталевый	Fluka	

Таблица 2 – Расходные материалы, используемые для количественного определения натрия алендроната в таблетках

Наименование	Производитель	№ по каталогу
Шприц для фильтрации образцов, 2,5 мл	Agilent Technologies	5182-9711
Фильтры тефлоновые для фильтрации образцов, диаметр 13 мм, размер пор 0,2 мкм	Supelco	54131-U
Фильтры из регенерированной целлюлозы для фильтрации элюентов, диаметр 47 мм, размер пор 0,45 мкм	Agilent Technologies	3150-0576
Колонка хроматографическая Eclipse XDB-Phenyl, 2,1x150 мм, 5 мкм.	Agilent Technologies	993700-912
Предколонка защитная XDB-C8, 2,1x12,5 мм, 5 мкм.	Agilent Technologies	821125-926

Приготовление элюента А: раствор 1 (цитрат-фосфатный буферный раствор): растворяли 1,2 г ± 0,025 г кислоты лимонной в 250 мл воды очищенной; концентрация кислоты лимонной в полученном растворе равна 0,025 моль/л, pH=2,68±0,05. После перемешивания доводили pH рас-

твора до 6,5 сначала 10 М раствором натрия гидроксида, затем 0,1 М раствором натрия гидроксида. Раствор 2: 5 мл 1 М кислоты фосфорной растворяли в 200 мл воды очищенной. После перемешивания доводили pH раствора до 6,5 сначала 10 М раствором натрия гидроксида, затем 0,1 М

раствором натрия гидроксида. Растворы 1 и 2 смешивали в соотношении 1:1, полученный раствор (элюент А) отфильтровывали через фильтр из регенерированной целлюлозы с размером пор 0,45 мкм.

Приготовление элюента В: смешивали ацетонитрил, метанол и воду очищенную в соотношении 45:45:10 (v/v/v).

Приготовление рабочих растворов

10 М раствор натрия гидроксида: в мерную колбу вместимостью 50 мл, содержащую приблизительно 35 - 40 мл воды очищенной, порциями вносили 20 г натрия гидроксида, перемешивая и охлаждая при этом мерную колбу на водяной бане. Доводили объем раствора водой очищенной до метки, перемешивали.

0,1 М раствор натрия гидроксида: в мерную колбу вместимостью 50 мл, содержащую приблизительно 30 - 35 мл воды очищенной, вносили 0,2 г натрия гидроксида, перемешивая и охлаждая при этом мерную колбу на водяной бане. Доводили объем раствора водой очищенной до метки, перемешивали.

0,05 М раствор натрия гидроксида: в мерную колбу вместимостью 2 л, содержащую приблизительно 150 - 200 мл воды очищенной, вносили 4 г натрия гидроксида, перемешивая и охлаждая при этом мерную колбу на водяной бане. Доводили объем раствора водой очищенной до метки, перемешивали.

1 М раствор кислоты фосфорной: в мерную колбу вместимостью 100 мл, содержащую приблизительно 25 мл воды очищенной, порциями добавляли 68 мл кислоты фосфорной концентрированной (плотность кислоты равна 1,70 г/мл), перемешивали, доводили объем раствора до метки водой очищенной. Полученный раствор тщательно перемешать.

0,5 М боратный буферный раствор: отвешивали 3,09 г \pm 0,06 г кислоты борной, переносили в стакан вместимостью 100 мл, добавляли 90 мл воды очищенной, доводили pH раствора до 10,2 натрия гидроксидом. Затем переносили полученный раствор в мерную колбу вме-

стимостью 100 мл, доводили объем раствора до метки водой очищенной.

Раствор диальдегида орто-фталевого: отвешивали 3 мг \pm 0,06 мг диальдегида орто-фталевого, растворяли в 50 мкл метанола, тщательно перемешивали. Раствор хранили в атмосфере инертного газа.

Реагент для дериватизации: в мерную колбу вместимостью 5 мл, содержащую 2 - 2,5 мл боратного буферного раствора, добавляли 17 мкл раствора диальдегида орто-фталевого и 17 мкл 2-меркаптоэтанола, тщательно перемешивали. Доводили объем раствора до метки боратным буферным раствором. Реагент для дериватизации использовали в день проведения анализа.

Валидация: для валидации методики количественного анализа таблеток натрия алендроната определяли следующие характеристики: специфичность, линейность, внутрилабораторная точность, сходимость, правильность и робастность.

Для определения специфичности метода проводили исследование таблеток плацебо. (ГФ РБ 5.3.3.2).

Линейность изучали путем оценки зависимости площади хроматографического пика от концентрации раствора натрия алендроната. В эксперименте использовали растворы 5-и концентраций: 30, 40, 50, 60 и 70 мг/л. Строили график и рассчитывали коэффициент корреляции (ГФ РБ 5.3.3.3).

Внутрилабораторную точность изучали путем последовательного выполнения 10 анализов, выполненных в разные дни с использованием разного лабораторного оборудования (ГФ РБ 5.3.3.6.2).

При определении сходимости выполняли 10 определений содержания натрия алендроната в таблетке (ГФ РБ 5.3.3.6.1).

Для подтверждения правильности определяли содержание натрия алендроната в 3-х растворах с концентрацией 30, 50 и 70 мг/л (ГФ РБ 5.3.3.5.1.2).

Робастность доказывали по параметрам воспроизводимости времен удерживания пика натрия алендроната, площади пика натрия алендроната в градуиро-

вочных растворах при рутинном анализе большого количества ($n > 200$) испытуемых образцов на протяжении длительного времени (более 20 календарных дней, ГФ РБ 5.3.3.9).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Методика анализа, разработанная для количественного определения фармацевтической субстанции натрия алендроната [6,15,16], была адаптирована для таб-

леток. В результате была разработана следующая методика количественного определения натрия алендроната в таблетках «Гамимакс» (методика №1).

Для дериватизации использовали диальдегид орто-фталевый. Спектр поглощения раствора натрия алендроната, подвергнутого дериватизации, представлен на рисунке 1. Ориентировочное время элюирования пика натрия алендроната в описанных условиях составляет 2,3 мин.

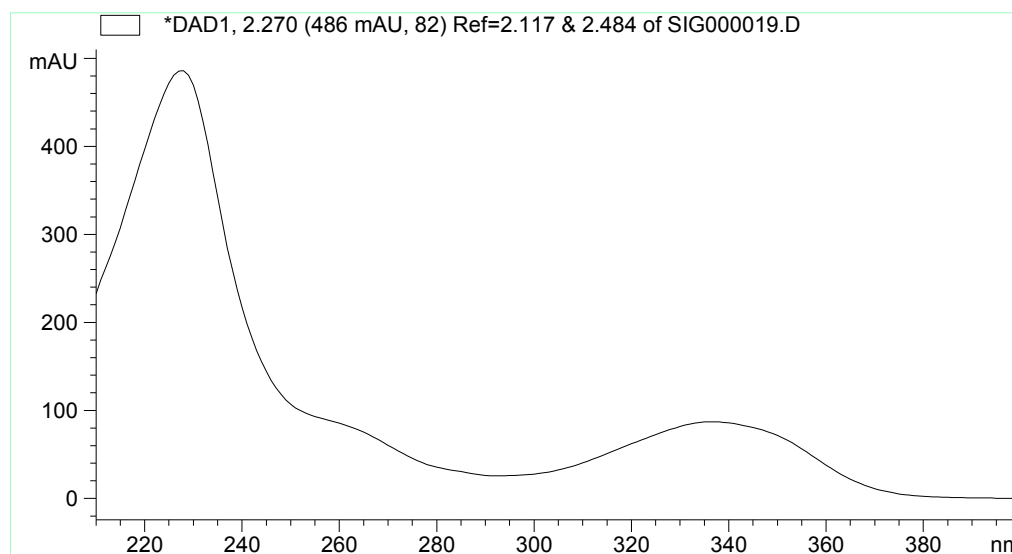


Рисунок 1 – Спектр поглощения раствора натрия алендроната, подвергнутого дериватизации орто-фталевым диальдегидом (получен при анализе стандартного образца с концентрацией 70 мг/л). Максимумы поглощения: 228 нм, 336 нм.

Пробоподготовка: таблетку натрия алендроната растирали в ступке до получения однородного порошка, отбирали навеску массой $0,130 \text{ г} \pm 0,007 \text{ г}$ (содержание натрия алендроната в данной навеске приблизительно равно 10 мг), переносили во флакон из полиэтилена или полипропилена вместимостью 100 мл, добавляли 50,0 мл 0,05 М раствора натрия гидроксида. Концентрация натрия алендроната в полученном растворе приблизительно равна 200 мг/л. Флакон закрывали, перемешивали на вортекс-мешалке в течение примерно 10 с, затем обрабатывали ультразвуком в ультразвуковой бане при комнатной температуре в течение 10 мин. После этого оставляли раствор на 10 мин. при комнатной температуре. Отбирали аликвоту раствора объемом 1,5 – 2 мл, фильтровали через тефлоновый фильтр с размером пор 0,2

мкм и разбавляли в 4 раза 0,05 М раствором натрия гидроксида для получения раствора с приблизительной концентрацией натрия алендроната 50 мг/л. Полученный раствор (проба А) в дальнейшем использовали для анализа.

Температура термостата колонок – 30°C; хроматографическая колонка Eclipse XDB-Phenyl 2,1x150 мм, 5 мкм («Agilent Technologies»); защитная предколонка Eclipse XDB-C8, 2,1x12,5 мм, 5 мкм, скорость потока мобильной фазы – 0,4 мл/мин; состав элюента (по объему): 75 % элюента А, 25 % элюента В. Детектирование проводили с использованием детектора переменной длины волны (или диодной матрицы) на длине волны 336 нм. Общее время одного анализа составляло 5 мин.

Приготовление испытуемого раствора: во флакон вместимостью 2 мл из

темного стекла со вставкой для микрообъемов на 250 мкл добавляли 75 мкл боратного буферного раствора и 15 мкл реагента для дериватизации, флакон закрывали крышкой, встряхивали в течение нескольких секунд, затем добавляли 15 мкл пробы А или раствора рабочего стандартного образца (РСО). Флакон закрывали крышкой, интенсивно перемешивали в течение 30 с, вводили пробу в хроматограф; объем пробы – 50 мкл.

Качественный и количественный анализ натрия алендроната проводили с использованием внешнего стандарта. Для построения градуировочного графика навеску стандартного образца натрия алендроната массой 0,005 г, взвешенную с точностью до 0,0001 г, количественно переносили в мерную колбу вместимостью 5 мл, содержащую 2 – 3 мл 0,05 М раствора натрия гидроксида. Раствор тщательно перемешивали, помещали в ультразвуковую баню при комнатной температуре на 5 мин. до полного растворения навески, до-

водили объем раствора до метки 0,05 М раствором натрия гидроксида, тщательно перемешивали. Концентрация натрия алендроната в полученном растворе составляла 1000 мг/л.

Путем последовательных разбавлений из раствора с концентрацией 1000 мг/л получали растворы с концентрациями 30 мг/л, 40 мг/л, 50 мг/л, 60 мг/л, 70 мг/л. Примерная схема разбавления приведена в таблице 3: для получения раствора с требуемой концентрацией в мерную колбу объемом 5 мл, содержащую 2 – 2,5 мл 0,05 М раствора натрия гидроксида, добавляли раствор натрия алендроната с концентрацией 1000 мг/л в объеме, указанном в таблице 3 в строке соответствующей концентрации. Перемешивали, доводили объем раствора до метки 0,05 М раствором натрия гидроксида. Пример хроматограммы испытуемого образца приведен на рисунке 2. На рисунке 3 приведены хроматограммы растворов для градуировки.

Таблица 3 - Схема разбавления для получения градуировочных растворов натрия алендроната.

№ п/п	Концентрация натрия алендроната в растворе, мг/л	Объем раствора натрия алендроната с концентрацией 1000 мг/л, мкл
1	30	150
2	40	200
3	50	250
4	60	300
5	70	350

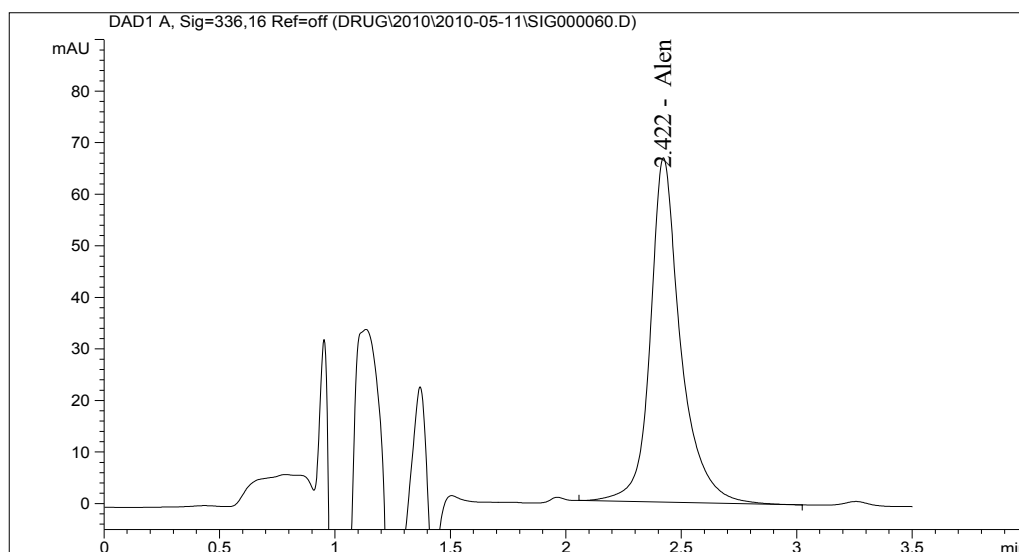


Рисунок 2 – Хроматограмма испытуемого раствора натрия алендроната, полученного при анализе таблеток «Гамимакс» (Методика 1)

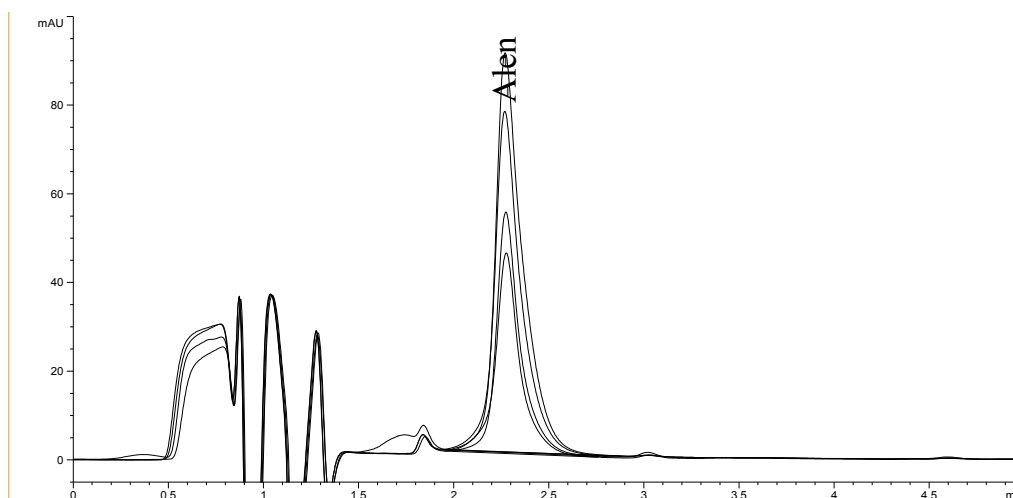


Рисунок 3 – Хроматограммы растворов для градуировки с концентрацией натрия алендроната 30 мг/л, 40 мг/л, 60 мг/л, 70 мг/л (Методика 1)

Выполнение анализа: хроматографировали последовательно градуировочные растворы в диапазоне концентраций 30 – 70 нг/мл, затем – испытуемые растворы, получая для каждого раствора не менее 2 хроматограмм. Строили линейную градуировочную зависимость вида $y =$

$kx + b$. Пример градуировочной зависимости для натрия алендроната приведен на рисунке 4. С использованием градуировочного графика находили концентрацию натрия алендроната в испытуемых растворах.

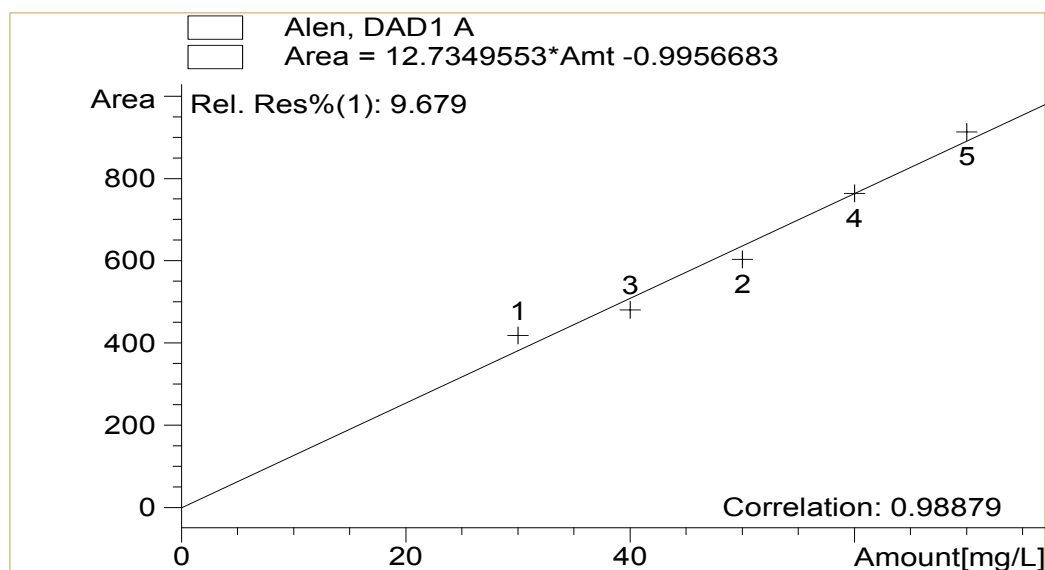


Рисунок 4 – Градуировочный график для натрия алендроната в диапазоне концентраций 30 – 70 мг/л (Методика 1)

В процессе валидации методики 1 было обнаружено, что при анализе большого количества образцов ЛС (более 100) время удерживания пика натрия алендроната уменьшалось ($S_r > 15\%$), что сопровождалось ухудшением параметров симметрии пика определяемого вещества и раз-

решения с предшествующим пиком (предположительно, продукт реакции дериватизации натрия алендроната с избытком орто-фталевого альдегида). Восстановления удовлетворительных параметров хроматографирования не удалось добиться ни путем замены защитной предколонки на

новую, ни путем промывки используемой хроматографической колонки различными композициями органических растворителей и буферных растворов с использованием как нормального направления потока подвижной фазы, так и обращенного. Описанные наблюдения могут свидетельствовать о необратимом повреждении (изменении свойств) неподвижной фазы хроматографической колонки, что привело к критическому ухудшению параметров хроматографирования.

Для обеспечения должной степени робастности методики по параметрам «стабильность времени удерживания» и «симметрия пика» она была модифицирована в разделе «хроматографическая сис-

тема». В методику были внесены следующие изменения:

- хроматографическая колонка Eclipse XDB C18 (4,6x150 мм, 5 мкм) («Agilent Technologies»); защитная предколонка Eclipse XDB C18, 4,6x12,5 мм, 5 мкм;

- скорость потока мобильной фазы – 1,2 мл/мин;

- элюент А: 4,73 г динатрия гидрофосфата, 30 мг тетрабутилгидросульфата аммония на 1 л воды для хроматографии Р, довести pH до 8,0 раствором 1 М ортофосфорной кислоты;

- состав элюента (по объему): 70 % элюента А, 30 % элюента В.

Хроматограмма раствора стандартного образца натрия алендроната в концентрации 50 мг/л приведена на рисунке 5.

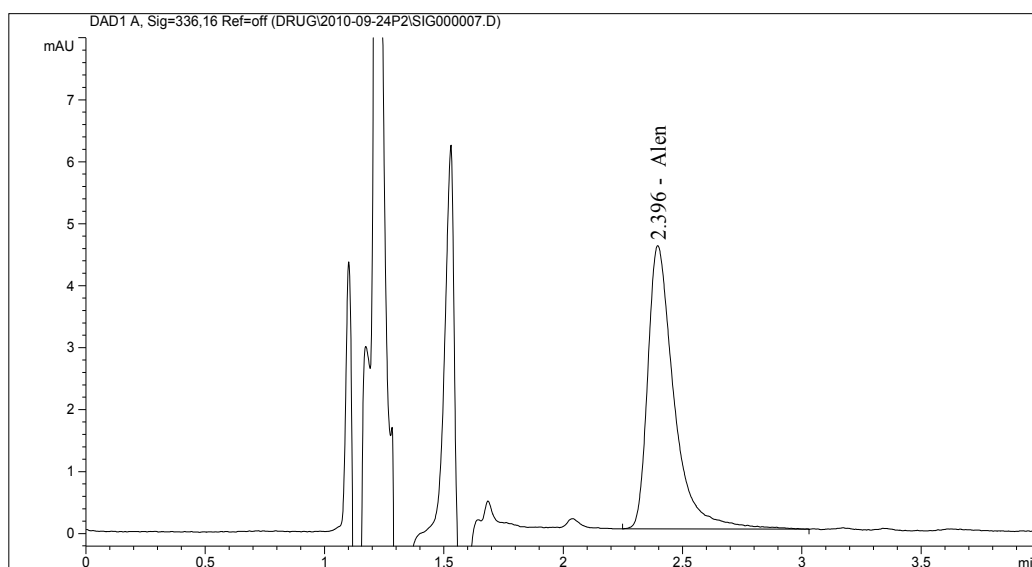


Рисунок 5 – Хроматограмма раствора для градуировки с концентрацией натрия алендроната 50 мг/л (методика 2)

Валидация разработанной методики 2 показала ее соответствие всем критериям приемлемости, изложенным в документах [17-19], для количественного определения натрия алендроната методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с УФ-детектированием в лекарственном средстве «Гамимакс», таблетки в контурной ячейковой упаковке №10.

Для разработанной методики установлены следующие аналитические характеристики: доказана специфичность (селективность); подтверждена линейность отклика детектора в диапазоне применения

МИ (30 – 70 мг/л); уравнение калибровочной зависимости имеет вид $y = kx + b$ и характеризуется следующими параметрами: $k = 10,25$, $\varepsilon(k) = 4,5 \%$, $b = -0,78$, $\varepsilon(b) = 17,9 \%$, $r = 0,9875$; предел обнаружения – 2 мг/л (экспериментально подтвержденное значение), 1,7 мг/л (рассчитанное значение); величина смещения результата (B , %) по результатам анализа в разные дни ($n = 10$) – 7,3 % – -8,8 %; внутрилабораторная точность (S_r , %, $n = 10$) – от 4,7 % до 13,8 %; сходимость (S_r , %, $n = 6$) – от 2,3 % до 9,0 %; открываемость (правильность) – 93 % вблизи нижней концен-

трации диапазона применения МИ, 97 % в середине диапазона применения МИ и 104 % вблизи верхней концентрации диапазона применения МИ. Доказана устойчивость (робастность) МИ.

Методика 2 была использована для оценки качества лабораторных и промышленных образцов таблеток натрия алендроната, а также при исследовании их стабильности в естественных условиях хранения на протяжении двух лет (предварительный срок годности таблеток).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработана методика количественного определения натрия алендроната в таблетках с использованием ВЭЖХ с предколоночной дериватизацией ортофталевым диальдегидом с детектированием в УФ-области. Процедурой валидации было доказано, что методика является приемлемой для определения количественного содержания натрия алендроната в лекарственном средстве «Гамимакс», таблетки в контурной ячейковой упаковке №10.

SUMMARY

I.B. Grintsevich, S. Rzhenskii
THE QUANTITATIVE DEFINITION OF SODIUM ALENDRONATE IN TABLETS

The technique of quantitative definition of sodium alendronate in tablets Gami-max with the use of HPLC with pre-column derivatization dialdehyde o-phthalic with detecting in UV-area is developed and validated. Linearity of the response of the detector is proved in a range of application of a technique (30 - 70 mg / S); the equation calibration looks like dependence $y = kx + b$ and is characterized by the following parameters: $k = 10,25$, $\varepsilon(k) = 4,5\%$, $b = -0,78$, $\varepsilon(b) = 17,9\%$, $r = 0,9875$; a limit of detection - 2 mg / S (experimentally confirmed value), 1,7 mg / S (the designed value); size of displacement of result (B, %) by results of the analysis in different days ($n = 10$) - 7,3 % -- 8,8 %; intra-laboratory accuracy (Sr, %, $n = 10$) from 4,7 % up to 13,8 %; convergence (Sr, %, $n = 6$) from 2,3 % up to 9,0 %; correctness of 93 % near to the bottom concentration of a range of

application of a technique, 97 % in the middle of a range and 104 % near to the top concentration of a range of application of a technique.

Key words: sodium alendronate, quantitative definition, tablets, HPLC with pre-column derivatization.

ЛИТЕРАТУРА

1. Russell, R.G. Bisphosphonates: from the laboratory to the clinic and back again / R.G. Russell, M.J. Rogers. – Bone. – 1999. – P.25, 97–106.
2. Hosking, D. Prevention of bone loss with alendronate in postmenopausal women under 60 years of age. Early Postmenopausal Intervention Cohort Study Group / D. Hosking [et al.]. – 1998, – №338. – 485 p.
3. The determination of 4-amino-1-hydroxybutane-1,1-diphosphonic acid monosodium salt trihydrate in pharmaceutical dosage forms by high-performance liquid chromatography / J.D. De Marco [et al.]. // J. Pharm.Biomed. Anal. – 1989. - №7. – 1719 p.
4. Kline, W. Determination of 4-amino-1-hydroxybutane-1,1-bisphosphonic acid in urine by automated pre-column derivatization with 2,3-naphthalene dicarboxyaldehyde and high-performance liquid chromatography with fluorescence detection / W. Kline // J. Chromatogr. – 1990. – № 534. – 139 p.
5. Kline, W. Improved determination of the bisphosphonate alendronate in human plasma and urine by automated pre-column derivatization and high-performance liquid chromatography with fluorescence and electrochemical detection / W. Kline, B. Matuszewski. // J. Chromatogr. – 1992. - № 583. – 183 p.
6. Ptacek, P. Determination of alendronate in human urine as 9-fluorenylmethyl derivative by high-performance liquid chromatography / P. Ptacek, J. Klima, J. Macek // J. Chromatogr. – 2002. – № 767. – 111 p.
7. Lovdahl, M.J. Anion-exchange separation and determination of bisphosphonates and related analytes by post-column indirect fluorescence detection / M.J. Lovdahl, D.J. Pietrzyk, J // Anion-exchange separation and determination of bisphosphonates and related analytes by post-column indirect fluorescence detection. – 1999. - № 850. – 143 p.

8. HPLC analysis of an amino bisphosphonate in pharmaceutical formulations using postcolumn derivatization and fluorescence detection / E. Kwong [et al.] // J. Chromatogr.Sci. – 1990. - №28. – 563 p.
9. Yieng, R. Determination of alendronate sodium by ion chromatography with refractive index detection / R. Yieng, Z. Xue // J. Chromatogr. – 1996. – №719. – 345 p.
10. Tsai, E.W. Determination of alendronate in pharmaceutical dosage formulations by ion chromatography with conductivity detection / E.W. Tsai, M.A. Brooks // J. Chromatogr. – 1992. - №596. – 217 p.
11. Tsai, E.W. Determination of bisphosphonate drugs in pharmaceutical dosage formulations by ion chromatography with indirect UV detection / E.W. Tsai [et al.] // – J. Pharm. Biomed. Anal. – 1994. – № 12. – 983 p.
12. Pharmaceutical application of liquid chromatography-mass spectrometry II. Ion chromatography-ion spray mass spectrometric characterization of alendronate / X.Z. Qin [et al.] // J. Chromatogr. – 1994. - № 686. – 205 p.
13. The determination of alendronate sodium in tablets by inductively coupled plasma (ICP) / D.G. Reed [et al.] // J. Pharm.Biomed. Anal. – 1995. - № 13. – 1055 p.
14. Abdel Razak, O. The utilization of copper(II) phosphate for the anodic stripping voltammetric assay of alendronate sodium, desferrioxamine mesylate and lisinopril / O. Abdel Razak, S.F. Belal, M.M. Bedair, R.S. Haggag // Talanta. – 2003. – № 59. – 1061 p.
15. Yun, Min-Hyuk. High-performance liquid chromatography method for determining alendronate sodium in human plasma by detecting fluorescence: application to a pharmacokinetic study in humans / Min-Hyuk Yun, Kwang-il Kwon // J. Pharm.Biomed. Anal. – 2006. - №40. – 168 p.
16. Al Deeb, Sami K. Spectroscopic and HPLC methods for the determination of alendronate in tablets and urine / Sami K. Al Deeb, Imad I. Hamdan, Samer M. Al N Ajjar // Talanta. – 2004. - № 64. – 695 p.
17. Guidance for Industry. Bioanalytical Method Validation. – FDA. May 2001.
18. СТБ 1436-2004 «Производство лекарственных средств. Валидация методик испытаний».
19. Государственная Фармакопея Республики Беларусь: Общие методы контроля качества лекарственных средств.- Том 1.- Минск. - МПТК полиграфии. - 2006. - 656 с.

Адрес для корреспонденции:

210023, Республика Беларусь,
г. Витебск, пр. Фрунзе, 27,
Витебский государственный
медицинский университет,
кафедра организации и экономики
фармации с курсом ФПК и ПК,
тел. раб.: 8 (0212) 24-94-38.

Ржеусский С.Э.

Поступила 02.08.2009 г.
